

ABSTRACT

Orale sygdomstilstande relateret til misbrug af illegale rusmidler

Det er velkendt, at et længerevarende og stort forbrug af legale euforiserende midler som alkohol og tobak kan have alvorlige konsekvenser for det almene og orale helbred. Tilsvarende kan et længerevarende brug og misbrug af illegale rusmidler som cannabis, amfetamin, kokain, ecstasy også være forbundet med betydelige helbredsmæssige problemer, herunder en øget risiko for at udvikle caries, tanderosion, marginal paradontitis, xerostomi, nedsat spyttsekretion og bruksisme. Ydermere er misbrug af illegale stoffer ofte kombineret med misbrug af legale stoffer, hvorved de negative helbredsmæssige konsekvenser forstærkes. Cannabis er det mest anvendte illegale rusmiddel på verdensplan, og der er i de seneste år set en stigning i forbruget i Danmark, især hos unge under 25 år. Nærværende artikel fokuserer på, hvorledes nogle af de mest almindeligt anvendte illegale rusmidler kan påvirke den orale sundhed.

Illegale euforiserende stoffer og mundhulen

Anne Marie Lyng Pedersen, lektor, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Sektion 1, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Accepteret til publikation den 7. august 2017

Brug og misbrug af illegale stoffer udgør et stort problem på verdensplan. I en rapport fra 2016 skønnes det, at ca. 5 % af verdens befolkning (sv.t. 247 mio. mennesker) i alderen 15-64 år brugte mindst ét illegalt stof (1). Markant flere mænd end kvinder har et eksperimenterende brug af illegale euforiserende stoffer såsom cannabis, opioider, kokain eller amfetamin. Således har ca. tre gange så mange mænd som kvinder brugt ét eller flere illegale euforiserende stoffer (1). Det skønnes, at 29 mio. mennesker sv.t. ca. 0,6 % af verdens befolkning i aldersgruppen 15-64 år har et problematisk brug af illegale stoffer, herunder et egentligt stofmisbrug eller afhængighed (2). I Danmark ligger eksperimenterende brug af hash og andre illegale stoffer på et højt niveau. Der er dog sket et signifikant fald i udbredelsen af de illegale stoffer som amfetamin og ecstasy fra 2000 til i dag (2). Brugen af kokain er stabil, mens udbredelsen af hash er steget siden 2010. En dansk befolkningsundersøgelse fra 2013 viser, at 46 % i aldersgruppen under 35 år har eksperimenteret med hash på et eller andet tidspunkt, og 14 % har prøvet andre illegale stoffer end hash. Blandt de unge under 25 år, hvor udbredelsen af de illegale stoffer er størst, har 42 % eksperimenteret med hash, og 9 % har prøvet andre illegale stoffer end hash (2). Samme mønster gør sig gældende for Europa, hvor hash er det mest udbredte stof blandt unge. Resultaterne af den europæiske surveyundersøgelse ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) gennemført i 2015 blandt 15-16-årige skolebørn viser et betydeligt fald i det eksperimenterende brug af alle illegale stoffer fra 2007 til 2015, men især for brugen af amfetamin, ecstasy og kokain (3). I 2011 oplyste 18 % af de 15-16-årige at have prøvet hash, mens det var 12 % i 2015 (3).

Misbrug og afhængighed af illegale euforiserende stoffer kan have alvorlige helbredsmæssige og sociale konsekvenser for den enkelte og familien, men det har også store samfundsmæssige økonomiske omkostninger. Det skønnes, at der er 33.000 personer med et stofmisbrug i Danmark, heraf ca. 11.000 med et hashmisbrug (2). Et stadigt stigende antal studier viser desuden, at misbrug af illegale stoffer såsom cannabis, amfe-

EMNEORD

Substance abuse;
cannabis; cocaine;
amphetamine;
mouth diseases



Henvendelse til forfatter:
Anne Marie Lyng Pedersen,
e-mail: amlp@sund.ku.dk

tamin, kokain og ecstasy, kan have alvorlige konsekvenser for den orale sundhedstilstand (4-6). Antallet af epidemiologiske studier, der belyser den eksakte forekomst af stofmisbrugsrelaterede orale sygdomstilstande, er fortsat relativt begrænsede, hvilket kan tilskrives problemer med rekruttering til denne type studier bl.a. på grund af frygt for stigmatisering, men også mangel på adhærens. I nærværende artikel gennemgås de mest anvendte illegale euforiserende stoffers virkemåde samt orale symptomer og sygdomsmanifestationer, der kan være forbundet med længerevarende brug og misbrug af disse stoffer.

Illegale euforiserende stoffer og deres indflydelse på mundhulen *Cannabis*

Cannabis er et af de mest anvendte rusmidler i verden og overgås kun af alkohol og nikotin (1). Det udvindes fra hampplanten *Cannabis sativa*. Der findes forskellige former for cannabis, hvoraf hash, hasholie og marihuana er de mest almindelige. Hash fremstilles ved, at harpiks og tørrede topskud fra hampplanten blandes og presses sammen til hårde plader. Marihuana er de tørrede topskud og kaldes populært pot eller græs (7). Tetrahydrocannabinol (THC) er det aktive stof, der udløser rusen. Det deponeres i kroppens fedtvæv, hvorfra det gradvist frigives. I hjernen binder THC sig til specifikke cannabinoide receptorer. Længerevarende brug af cannabis medfører en række bivirkninger, som primært stammer fra effekten på centralnervesystemet, og kan omfatte sløvhed, rastløshed, søvnløshed, hukommelsesbesvær, indlæringsbesvær, depression og psykotiske reaktioner (5).

Studier har vist, at et langvarigt brug af cannabis er forbundet med en øget forekomst af orale symptomer og mundslimhindeforandringer/-lidelser, hvoraf hyperkeratoser, leukoedem, høj forekomst af *Candida albicans*, oral candidose samt sviende, brændende fornemmelse i mundslimhinden er blandt de hyppigste (5,8,9). Tidligere studier har rapporteret om en mulig sammenhæng mellem hashrygning (marihuana) og øget risiko for udvikling af oro-faryngeal cancer (5), men en nyere meta-analyse understøtter ikke denne sammenhæng (10). En forklaring på den øgede risiko for udvikling af cancer kan være, at nogle misbrugere af cannabis også har et stort tobaks- og alkoholforbrug, der er forbundet med øget risiko for oral cancer.

Rygere af cannabis klager desuden hyppigt over fornemmelse af tør mund, xerostomi, men det er uklart, om selve spyttproduktionen er påvirket. Det er vist, at cariesforekomsten er høj hos cannabis-brugere, men den mest sandsynlige forklaring vurderes at være et højere sukkerindtag og en mindre optimal mundhygiejne end hos kontrolgruppen, foruden kortvarig hyposalivation udløst af TCH (5,11). I et nyere epidemiologisk studie er der påvist en sammenhæng mellem et hyppigt ”rekreationelt” brug af cannabis (rygning) og forekomst af fortybde pocher, øget klinisk fæstetab samt forekomst af mere alvorlig marginal parodontitis, også efter korrektion for øvrige risikofaktorer herunder demografiske faktorer, alkohol og tobaks-

forbrug, diabetes mellitus og tidligere parodontal behandling (12). Dette understøtter et tidligere studie, der fandt, at rygere af marihuana har en syv gange øget risiko for at udvikle parodontitis end ikke-rygere (13). Langvarigt brug af cannabis er endvidere fundet associeret til udvikling af gingivale hyperplasier (5,9). Koncentrationen af THC i hash er steget de senere år, og i 2015 var gennemsnittet af THC på 28 % og således betydeligt højere end tidligere (3). Det er endnu uklart, om det vil medføre flere orale manifestationer.

Amfetamin

Amfetamin virker stimulerende på centralnervesystemet. Det kaldes også populært for speed, idet det udløser en følelse af overskud, energi, eufori og selvtillid. Amfetamin findes som pulver og piller og indtages nasalt (sniffes), peroralt, injiceres intravenøst eller ryges. Metamfetamin er en variant af amfetamin, som virker kraftigere og længere. Amfetamin-derivatet MDMA (3,4-methylenedioxyamfetamin), der populært kaldes for ecstasy, findes som pulver i kapsler eller som piller med forskellige former, farver og logoer (14). Koncentrationen af det aktive stof kan variere betydeligt, og pillerne er ofte tilsat andre stoffer som amfetamin, amfetaminderivater, koffein, efedrin og ketamin. Omtrent 6 % af de 16-20-årige har prøvet amfetamin, og 3 % har prøvet ecstasy (2).

Gentaget og længerevarende brug medfører en række bivirkninger, som omfatter søvnløshed, rastløshed, angst, hallucinationer, paranoide vrangforestillinger, depression, forhøjet blodtryk og vægttab. Livstruende komplikationer indbefatter hypertermi, hyponatriæmi og leversvigt.

Indtagelse af amfetamin øger frigivelsen af transmitterstofferne dopamin, serotonin og noradrenalin fra de postsynaptiske neuroner. Ud over følelsen af velvære og eufori er den mest markante effekt af amfetamin en aktivering af det sympatiske nervesystem, der medfører dilaterede pupiller, spændinger i kæben, kvalme, rystelser, svedeture, hypertension og takykardi (14). Det er derfor vigtigt at udvise forsigtighed ved brug af lokalanalgesi med adrenalin og evt. helt undlade dette i forbindelse med tandbehandling af patienter med kendt brug af amfetamin eller patienter, som mistænkes for at bruge amfetamin/amfetaminderivater, pga. risikoen for kardiovaskulære komplikationer.

Der er rapporteret mundslimhindeforandringer som fx ulcerationer og vævsnekroser efter lokal applikation af amfetamin på slimhinden. Endvidere kan amfetamin medføre nedsat spyttsekretion, og 70-95 % af de personer, der regelmæssigt indtager amfetamin/amfetaminderivater, klager over xerostomi (15,16). Den xerogene effekt skal angiveligt tilskrives frigivelse af noradrenalin, der binder sig til alfa-adrenerge receptorer i hjernen og derved virker hæmmende på salivationscentret i medulla oblongata (17). Den nedsatte spyttsekretion, lavere pH i spyttest og forringede bufferkapacitet er væsentlige forklaringer på, at et langvarigt brug af amfetamin/amfetaminderivater medfører dét, der populært kaldes ”meth mouth”, dvs. en tilstand med

Oral sygdom og illegale rusmidler

	Cannabis (marihuana, hash og hasholie)	Amfetamin (herunder MDMA, ecstasy)	Kokain	Opioider
Tænder	Øget cariesforekomst (5,11)	Øget cariesforekomst ("meth mouth") Tanderosion Bruksisme Tandslid (4,18,19)	Øget cariesforekomst Tanderosion Bruksisme Tandslid (6,22)	Øget cariesforekomst (4)
Parodontium	Øget forekomst af marginal parodontitis (12,13) Gingivale hyperplasier (5,9)	Øget forekomst af parodontal sygdom (19,20)	Øget forekomst af marginal parodontitis Gingivale retraktioner i relation til lokal applikation (25-27)	Øget forekomst af marginal parodontitis (4)
Spytsekretion	THC kan udløse kortvarig hyposalivation	Nedsat spytsekretion (16,17)	Nedsat stimuleret helspytsekretion hos hhv. 42,5 % og 15 % (24)	Nedsat helspytsekretion (4)
Mundslimhinder	Hyperkeratoser Leukoedem Høj forekomst af <i>Candida albicans</i> Oral candidose (5,8,9)	Ulcerationer og vævsnekroser efter lokal applikation (15)	Øvre luftveje: næseblødning, sårddannelser i næseslimhinden, kronisk sinusitis og rhinitis 5% har perforation af det nasale septum, undertiden med perforation til ganen (22)	Oral candidose (4,27)
SyÜtomer	Sviende, brændende fornemmelse i mundslimhinden og xerostomi (5,8)	Xerostomi Temporomandibulære symptomer Nedsat gabeevne og undertiden trismus (4,15,16)	Xerostomi (24)	Xerostomi (4)

Tabel 1. Oversigt over orale sygdomstilstande og symptomer, som er fundet relateret til langvarigt brug og misbrug af cannabis, amfetamin, kokain og opioider.

Table 1. Overview of oral disease conditions and symptoms found related to long-term use and abuse of cannabis, amphetamine, cocaine and opioids.

høj cariesaktivitet og store carieslæsioner, som sædvanligvis debuterer på overkæbeincisivernes facialflader (4,18). Andre medvirkende faktorer er øget indtagelse af kulhydrater (pga. craving), sodavand (pga. tørst) og insufficient mundhygiejne. Det er vist, at brugere af metamfetamin (især hos intravenøse brugere) har dobbelt så mange ubehandlede cariesangreb og fire gange større carieserfaring sammenlignet med kontrolpersoner (19).

Udover caries synes langvarigt brug af metamfetamin også at være forbundet med en øget forekomst af parodontal sygdom, tanderosion og tandtab (18,20). Det er endvidere vist, at metamfetaminbrugere har øget forekomst af bruksisme, temporomandibulære problemer og øget tandslid (15,16), som kan

være relateret til den øgede aktivering af det sympatiske nervesystem.

Kokain

Kokain er et psykoaktivt alkaloid, som udvindes af bladene fra kokaplanten *Erythroxylon coca*. Virkningsmekanismen er den samme som for amfetamin, dvs. at stoffet øger niveauet af noradrenalin, dopamin og serotonin i de postsynaptiske neuroner. Virkningen er dog lidt kraftigere end for amfetamin, men varer kortere tid. Desuden har kokain en lokalanalgetisk effekt. Kokain er typisk et hvidt pulver, der kan sniffes gennem næsen, spises, drikkes, injiceres intravenøst eller ryges (populært betegnet crack). Forgiftning kan være dødelig pga. kramper, ån-



KLINISK RELEVANS

dedræts- eller hjertesvigt. Ved regelmæssigt brug kan kokain medføre angst, anspændthed, depression og paranoia, og læn-gerevarende brug kan udløse en egentlig psykose, præget af vrangforestillinger samt kognitive forstyrrelser, respiratoriske og kardiovaskulære problemer (21).

Over 50 % af de personer, der sniffer kokain, har tilbageven-dende næseblødning, sårddannelser i næseslimhinden, kronisk sinusitis og rhinitis (22). Hos omtrent 5 % af misbrugerne af kokain ses perforation af det nasale septum, hvilket medfører forandring af næsens form, kaldet saddelnæse. I visse tilfælde involverer perforationen også ganen. Endvidere har brugere af kokain en øget forekomst af bruksisme samt tandlid og tan-derosion (22). Et studie har vist, at den stimulerede helspytsekretion ikke er nedsat, men at pH i spytet er lav (23), mens et nyere studie finder betydeligt reduceret og reduceret stimu-leret helspytsekretion hos hhv. 42,5 % og 15 % brugere af ko-kain (crack) (24). Endvidere oplyste 65 % af kokainbrugerne at være generet af xerostomi (24). Undersøgelser har tillige vist, at kokainmisbrugere har en øget forekomst af marginal parodontitis og desuden gingivale retraktioner i relation til lokal applikation af stoffet (25-27). Det er således vist, at brugere af kokain (crack) har en 3,44 gange øget risiko for at udvikle marginal parodontitis end personer, der ikke bruger kokain (25). Et andet studie finder dog ingen statistisk sammenhæng ved kor-rektion for alder (≥ 35 år) og plakindeks (26). Endelig er der i et nyere tværnsnitsstudie fundet en 3,65 gange større risiko for caries hos mænd med et aktivt kokain-/crackmisbrug end hos ikke-misbrugere (6).

Opioider

Opioider, herunder bl.a. morfin, heroin, metadon og kodein, virker sedativt og analgetisk. De fremstilles af opiumvalmuens saft. Der findes også syntetiske stoffer, der virker på samme måde, fx metadon. Hvid heroin er et hvidligt pulver, der er vandopløseligt og sniffes ind gennem næsen eller injiceres. Brun heroin ryges sædvanligvis, men kan også opløses i syre og injiceres intrave-nøst. Heroin er blevet mindre udbredt blandt unge de seneste 10 år. Under 1 % af de 16-20-årige har prøvet heroin (2). Komplikationer til misbrug af opioider er afhængighed, depression og en stor risiko for overdosis. Hvis stoffet injiceres, er der endvidere en stor risiko for skader på blodkarrene, risiko for smitte med HIV samt alvorlige infektionssygdomme som hepatitis.

Hos brugere og misbrugere af opioider ses en øget forekomst af xerostomi og nedsat (ustimuleret) helspytsekretion, og som konsekvens heraf en øget cariesaktivitet, flere tandrestaure-ringer og flere mistede tænder (4). Desuden er forekomsten af marginal parodontitis øget, og der ses flere infektioner i mundhulen, herunder oral candidose (4,27). Hos misbrugere, der injicerer heroin, ses tillige ofte følger af hepatitis og HIV-infek-tioner. Den ofte betydeligt reducerede spytsekretion bidrager tillige med insufficient mundhygiejne, mangelfuld ernæring, indtagelse af sukkerholdige fødeemner/drikke, tandlægeskræk og dårlig økonomi til den øgede forekomst af orale sygdomme.

Brug og misbrug af legale og illegale euforiserende stoffer er udbredt i Danmark og kan påvirke tænder og mundslimhinden på forskellige måder, både direkte og indirekte (Ta-bel 1). Tandlæger skal være opmærksomme på, at et brug eller misbrug af eufori-serende stoffer kan ligge til grund for orale symptomer og sygdomstilstande, der

ikke kan forklares med sæd-vanlige årsager. Endvidere er det tandlægers opgave at informere patienter om po-tentielle orale skadevirkninger ved misbrug af euforiserende stoffer. Såfremt patienten har et stofmisbrug, kan man også henvise patienten til kommu-nens misbrugscenter med henblik på behandling af mis-bruget.

Svampe

Nogle svampe indeholder stoffet psilocybin, der er et hallu-cinogen, som virker på samme måde som LSD. Ca. 2% af de 16-20-årige har prøvet disse svampe (2). Svampe med psilocy-bin kan spises eller drikkes i te. Indholdet af psilocybin varierer meget, og derfor er rusen vanskelig at styre.

Undersøgelser tyder på, at unge, der bruger psilocybin-svampe, ofte har et forbrug af flere forskellige stoffer, og at bru-gen sædvanligvis er begyndt med alkohol og hash (28).

Faktaboks

Euforiserende stoffers forskellige virkemåde

Euforiserende stoffer er betegnelsen for en række psykoaktive, narkotiske og illegale stoffer med forskellig virkemåde:

- Stoffer med sedativ virkning fx hash, heroin, ikke lægeordineret brug af benzodiazepiner og organiske opløsningsmidler.
- Stoffer med stimulerende og opkvikkende virkning fx amfetamin, kokain og ecstasy.
- Hallucinogene stoffer fx LSD, meskalin og psilocy-binsvampe.

Hovedparten, mere end 200 stoffer, er omfattet af narkotikalovningen. En stor del finder også legal anvendelse som lægemidler. Hvis et stof er omfattet af bekendtgørelsen om euforiserende stoffer, må man som privatperson ikke modtage eller besidde stoffet, medmindre det er udskrevet på recept som et læge-middel.

ABSTRACT (ENGLISH)

Illegal drugs and the oral cavity

It is well known that an extensive use and abuse of legal substances like alcohol and tobacco may have serious consequences for the general and oral health. Likewise, long-term use and abuse of illegal drugs like cannabis, amphetamine, cocaine and ecstasy may also be related to significant health problems, including increased risk of developing dental caries, dental erosion, periodontitis, xerostomia, salivary gland hypofunction and brux-

ism. Moreover, use and abuse of illegal drugs is often associated with abuse of legal drugs which aggravates the negative consequences for the health. Cannabis is the most commonly used illegal drug worldwide, and in Denmark, the use of cannabis has been increasing during the past few years, especially among adolescents and those adults below 25 years. The present paper focuses on how some of the most commonly abused illegal drugs can affect the oral health.

Litteratur

- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. World Drug Report 2016. (Set 2017 august). Tilgængelig fra: URL: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Narkotikasituationen i Danmark 2016. (Set 2017 august). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/udgivelseser/2016/~media/07101779E7554638B36EEDBC00234590.ashx>.
- EUROPEAN SCHOOL SURVEY PROJECT ON ALCOHOL AND OTHER DRUGS. (Set 2017 august). Tilgængelig fra: URL: <http://www.espad.org/sites/espad.org/files/2012-ESPAD-Impact-Survey.pdf>.
- van Zyl AW. Substance abuse and oral health: an overview. SADJ 2014;69:10-4.
- Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. Aust Dent J 2005;50:70-4.
- Cury PR, Oliveira MG, de Andrade KM et al. Dental health status in crack/cocaine-addicted men: a cross-sectional study. Environ Sci Pollut Res Int 2017 Mar; 2:7585-90.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry 2001;178:101-6.
- Darling MR, Arendorf TM, Coldrey NA. Effect of cannabis use on oral candidal carriage. J Oral Pathol Med 1990;19:319-21.
- Rawal SY, Tatakis DN, Tipton DA. Periodontal and oral manifestations of marijuana use. J Tenn Dent Assoc 2012;92:26-31.
- de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB et al. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. Arch Oral Biol 2015;60:1750-5.
- Schulz-Katterbach M, Imfeld T, Imfeld C. Cannabis and caries – does regular cannabis use increase the risk of caries in cigarette smokers? Schweiz Monatsschr Zahnmed 2009;119:576-83.
- Shariff JA, Ahluwalia KP, Papapanou PN. Relationship Between Frequent Recreational Cannabis (Marijuana and Hashish) Use and Periodontitis in Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012. J Periodontol 2017;88:273-80.
- Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM et al. Cannabis smoking and periodontal disease among young adults. JAMA 2008;299:525-31.
- Richards J, Laurin E. Toxicity, methamphetamine. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing 2017.
- McGrath C, Chan B. Oral health sensations associated with illicit drug abuse. Br Dent J 2005;198:159-62.
- Rommel N, Rohleder NH, Koerdt S et al. Sympathomimetic effects of chronic methamphetamine abuse on oral health: a cross-sectional study. BMC Oral Health 2016;16:59.
- Götrick B, Giglio D, Tobin G. Effects of amphetamine on salivary secretion. Eur J Oral Sci 2009;117:218-23.
- Rommel N, Rohleder NH, Wagenpfeil S et al. The impact of the new scene drug "crystal meth" on oral health: a case-control study. Clin Oral Invest 2016;20:469-75.
- Shetty V, Harrell L, Clague J et al. Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis. J Dent Res 2016;95:814-21.
- Shetty V, Harrell L, Murphy DA et al. Dental disease patterns in methamphetamine users: Findings in a large urban sample. J Am Dent Assoc 2015;146:875-85.
- Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. Heart Lung 1997;26:466-83.
- Brand HS, Gonggrijp S, Blanksma CJ. Cocaine and oral health. Br Dent J 2008;204:365-9.
- Woyceichoski IE, Costa CH, de Araújo CM et al. Salivary buffer capacity, pH, and stimulated flow rate of crack cocaine users. J Investig Clin Dent 2013;4:160-3.
- Antoniazzi RP, Sari AR, Casarin M et al. Association between crack cocaine use and reduced salivary flow. Braz Oral Res 2017;31:e42.
- Antoniazzi RP, Zanatta FB, Rösing CK et al. Association among periodontitis and the use of crack cocaine and other illicit drugs. J Periodontol 2016;87:1396-1405.
- Cury PR, Oliveira MG, Dos Santos JN. Periodontal status in crack and cocaine addicted men: a cross-sectional study. Environ Sci Pollut Res Int 2017;24:3423-9.
- Kayal RA, Elias WY, Alharthi KJ et al. Illicit drug abuse affects periodontal health status. Saudi Med J 2014;35:724-8.
- Licht CL, Christoffersen M, Okholm M et al. Simultaneous polysubstance use among Danish 3,4-methylenedioxyamphetamine and hallucinogen users: combination patterns and proposed biological bases. Hum Psychopharmacol 2012;27:352-63.